



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONÍA PERUANA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

“Rafael Donayre Rojas”



TÍTULO:

**LA HIPOALBUMINEMIA COMO MARCADOR PRONOSTICO DE
PRECLAMPSIA SEVERA EN GESTANTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL
REGIONAL DE LORETO EN ENERO A DICIEMBRE DEL 2014**

TESIS PARA: OPTAR EL TITULO DE MEDICO CIRUJANO

Presentado por el bachiller:

FELIX ALEJANDRO, DIAZ JARA

ASESOR:

DR. JAVIER VASQUEZ VASQUEZ.

REGION LORETO

PUNCHANA – PERÚ

2015

INDICE	PÁGINA
CAPITULO I	
- Dedicatoria	5
- I Introducción	6
- II Planteamiento del problema	8
o 2.1. enunciado del problema	10
- III Justificación	11
- IV objetivos	13
o 4.1 objetivo general	13
o 4.2 objetivos específicos	13
CAPITULO II	
- V marco teórico	14
- VI antecedentes	22
- VII términos operacionales	25
o 7.1 definiciones conceptuales	26
o 7.2 definición operacional	27
- VIII Hipótesis	30
o 8.1 hipótesis de trabajo	30
o 8.2 hipótesis nula	30
CAPITULO III	
- IX Metodología	31

○ 9.1	tipo de estudio	31
○ 9.2	diseño de estudio	31
○ 9.3	población y muestra	32
▪ 9.3.1	criterios de inclusión	33
▪ 9.3.2	criterios de exclusión	33
▪ 9.3.3	ubicación, tiempo y espacio	34
▪ 9.3.4	muestra y tamaño de la muestra	34
○ 9.4	técnicas e instrumentos	37
▪ 9.4.1	técnica	37
▪ 9.4.2	instrumento	37
○ 9.5	procedimiento	37
▪ 9.5.1	procedimiento de análisis de información	38
▪ 9.5.2	estadígrafos propios del estudio	38
▪ 9.5.3	consideraciones éticas	38

CAPITULO IV

- X	RESULTADOS	39
○ 10.1	Tasa de incidencia de preeclampsia severa	39
○ 10.2	promedio de albumina en gestantes sin patología	39
○ 10.3	análisis de riesgo relativo (tabla N° 01)	40
○ 10.4	análisis bivariado (tabla N° 02 y tabla N° 03)	41
○ 10.5	regresión logística (tabla N° 04)	43
- XI	DISCUSION	44
- XII	CONCLUSIONES	46

- XIII	RECOMENDACIONES	48
-	ANEXO	49
-	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	50

Dedicatoria:

El presente trabajo se lo dedico a mi padre que en paz descanse y que Dios lo tenga en su gloria; y a mi madre por su apoyo incondicional y su confianza; y a toda mi familia y amigos que también pusieron su granito de arena.

La hipoalbuminemia como marcador pronóstico de preclampsia severa en gestantes atendidas en el Hospital Regional de Loreto

De Enero a Diciembre del año 2014

I INTRODUCCION

Los trastornos hipertensivos complican a 5 a 10% de todos los embarazos y constituyen uno de los miembros de la triada letal junto con la hemorragia y la infección, que contribuye en buena medida a las tasas de morbilidad y mortalidad maternas. En los países desarrollados, 16% de las muertes maternas se debe a trastornos hipertensivos. Aun no se resuelve el modo en que el embarazo precipita la hipertensión o lo agrava, a pesar de decenios de investigación²³.

Además la preeclampsia es la razón más importante para prematuridad iatrogénica, el mayor contribuidor en la mortalidad perinatal, una causa sustancial de crecimiento intrauterino retardado, además de su asociación con mayor incidencia de sufrimiento fetal, de ingresos en unidades de cuidados intensivos neonatales y lesiones neurológicas en el futuro.

En la actualidad no existe un parámetro o prueba de laboratorio que nos pueda apoyar a los médicos, para poder anticipar que la gestante haga preeclampsia severa.

Como bien sabemos que durante el embarazo, ocurren cambios en la fisiología materna para acomodar el nuevo ser en crecimiento y que son más evidentes en el sistema cardiovascular.

En la preeclampsia se manifiesta aumentos de la permeabilidad y del tono vascular y alteraciones hemorrágicas. Dentro de la fisiopatología que encierra la preeclampsia, la presión coloidosmótica y por ende las proteínas séricas juegan un rol importante.

Existen muchos trabajos que afirman que la disminución de la albumina sérica está asociado a la severidad de la preeclampsia. Es por ello que en el presente trabajo demostraremos esta asociación y definiremos si la hipoalbuminemia es un factor pronóstico de la preeclampsia severa.

El presente trabajo consta de cuatro capítulos, el cual comienza con la descripción del problema de investigación, el marco teórico conceptual, los antecedentes, los términos operacionales, la hipótesis del trabajo, la metodología de investigación, los resultados, concluyendo con la discusión, las conclusiones, recomendaciones y la bibliografía utilizada.

Los resultados del presente trabajo de investigación servirán al personal de salud sobre todo a los médicos para afianzar los conocimientos y permitir abordar con eficacia esta problemática y de esa manera poder tomar una decisión adecuada sin perjudicar tanto a la gestante como al producto (neonato) y que Junto con otras autoridades trabajar en forma conjunta en la prevención de esta patología.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad hipertensiva asociada al embarazo es relativamente frecuente y ocurrirá en el 5 al 10% de todos los embarazos.¹ La preeclampsia severa que es una complicación de esta enfermedad, que según la OMS es causante de más de 200000 muertes maternas cada año.

También podemos mencionar que la preeclampsia es un problema de salud pública por que incide significativamente en las tasas de morbilidad y mortalidad materna perinatal a nivel mundial, es una de las principales causas de muertes maternas, su prevalencia oscila entre 1.8- 16.7% y cuya causa aún sigue desconocida.² En el Perú es la segunda causa de muerte materna con un 17 a 21% de morbimortalidad.³

Además la preeclampsia es la razón más importante para prematuridad iatrogénica, el mayor contribuidor en la mortalidad perinatal, una causa sustancial de crecimiento intrauterino retardado, además de su asociación con mayor incidencia de sufrimiento fetal, de ingresos en unidades de cuidados intensivos neonatales y lesiones neurológicas en el futuro.^{4 5}

Los retos en la prevención de la preeclampsia requiere la disponibilidad de métodos para la predicción de aquellas gestantes con mayor riesgo de desarrollar este trastorno. Aunque existen numerosos ensayos clínicos y bioquímicos que se han propuesto para la predicción o la detección temprana de la preeclampsia, la mayoría siguen siendo poco realistas para su uso en general en la mayoría de los casos.⁶

No existe hasta el momento parámetros que podamos utilizar para poder predecir si una gestante llegue hacer esta complicación.⁷

Como bien sabemos que durante el embarazo, ocurren cambios en la fisiología materna para acomodar el nuevo ser en crecimiento y son más evidentes en el sistema cardiovascular.⁸

En la preclampsia se manifiesta aumentos de la permeabilidad y del tono vascular y alteraciones hemorrágicas. Dentro de la fisiopatología que encierra la preclampsia, la presión coloidosmótica y por ende las proteínas séricas juegan un rol importante.

Existen muchos trabajos que mencionan a la hipoalbuminemia como un indicador de gravedad de la preeclampsia, en estos trabajos encontraron que los valores más bajos de la concentración de albumina eran de gestantes con preeclampsia severa.

Por lo que en este estudio se busca determinar los niveles séricos de albumina que podrían utilizarse como un factor pronóstico de preclampsia severa en la gestantes atendidas en el HRL durante el periodo de enero a diciembre del año 2014.

2.1. Enunciado del problema:

¿La hipoalbuminemia es un factor pronóstico de la preeclampsia severa en gestantes atendidas en el Hospital Regional De Loreto de Enero a Diciembre del 2014?

III. JUSTIFICACION:

A pesar de muchas investigaciones no se ha logrado predecir cuales mujeres tienen el riesgo para desarrollar preclampsia especialmente la severa. La identificación de mujeres en riesgo es muy importante, debido a la necesidad de una prevención primaria. Un marcador que diferenciara a las mujeres de alto riesgo nos facilitaría la selección.⁹

En la actualidad, la búsqueda de pruebas adicionales se mantiene; la preclampsia continúa produciendo una significativa morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Su incidencia va en aumento y se debe investigar y aprender mucho aún sobre su patogénesis.¹⁰

En vista que no hay estudios locales ni nacionales sobre este marcador en su relación con la preeclampsia y proyectando que la hipoalbuminemia nos serviría como un marcador temprano de desarrollo de preeclampsia severa en pacientes con factores de riesgo de desarrollar y en aquellas que ya están en estudio para descartar esta patología.

Por otro lado el costo económico que resulta el tratar la preeclampsia severa y sus complicaciones es mucho mayor que si se previniera su aparición; en vista de ello con un marcador pronóstico de preclampsia severa de fácil medición se ahorraría dinero que podría utilizarse en otros fines y principalmente se evitarían muchas muertes maternas y perinatales o sus secuelas.

En nuestro medio no existe una prueba fiable, accesible y rentable que podamos utilizar para la toma de decisiones en este tipo de pacientes que sea oportuna y beneficioso tanto para la gestante como para el producto.

Siendo por lo tanto el dosaje de proteínas séricas totales y fraccionadas, un marcador confiable, objetivo y coadyuvante a la detección temprana y rápida de las gestantes en riesgo, es que se decide realizar este proyecto.

IV. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL:

- Determinar si la hipoalbuminemia es un marcador pronóstico de preclampsia severa en el Hospital Regional De Loreto de Enero a Diciembre del 2014.

4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar la incidencia de preeclampsia severa en el Hospital Regional De Loreto 2014.
- Determinar el riesgo relativo de hipoalbuminemia para desarrollar preclampsia severa.
- Determinar el nivel de albumina sérica en gestantes sin patología en el Hospital Regional De Loreto 2014.
- Determinar a qué edad gestacional es más frecuente la preeclampsia severa en el Hospital Regional De Loreto 2014.
- Determinar la edad materna más frecuente en que se da la preeclampsia severa en el Hospital Regional De Loreto 2014.

V. MARCO TEORICO:

La enfermedad hipertensiva del embarazo sigue siendo en la actualidad un relevante problema de salud pública caracterizado por su alta prevalencia en las gestantes de diferentes ámbitos geográficos y su impacto en la morbilidad y mortalidad perinatal y materna.¹¹

A nivel mundial, la EHE (estados hipertensivo del embarazo), constituye la tercera causa de mortalidad materna con 12%,¹² en el Perú, la preeclampsia es la segunda causa de muerte materna, representando 17 a 21% de muertes; es la primera causa de muerte materna en los hospitales de EsSalud del país y en Lima Ciudad, además se relaciona con 17 a 25% de las muertes perinatales.¹³ Durante el año 2013, la EHE representó el 8,1% de egresos hospitalarios del Instituto Nacional Materno Perinatal y fue la principal causa de mortalidad materna, 2 de las 6 muertes ocurridas en ese año fueron por dicha causa.¹⁴

Los trastornos hipertensivos complican a 5 a 10% de todos los embarazos y constituyen uno de los miembros de la triada letal junto con la hemorragia y la infección. La organización mundial de la salud revisa en forma sistemática la mortalidad materna en el mundo. En los países desarrollados, 16% de las muertes maternas se debe a trastornos hipertensivos¹⁵

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo inducido por el embarazo que se manifiesta clínicamente después de las 20 semanas de gestación¹⁶

Los Estados Hipertensivos del Embarazo (EHE) , constituyen un conjunto de desórdenes acaecidos en la gestación, cuyo nexos es la presencia de hipertensión arterial. A pesar que estas entidades tienen características epidemiológicas y fisiopatológicas diferentes, no existe una definición y clasificación de los EHE universalmente aceptada .Los rasgos que definen a cada una varían entre las distintas organizaciones profesionales e incluso dentro de una misma institución , habiéndose empleado términos y categorías muy diferentes, y en ocasiones complicadas y confusas . Este hecho se debe fundamentalmente a que se desconoce la etiología de la preeclampsia - eclampsia, se carece de pruebas sensibles y específicas para establecer el diagnóstico diferencial de los distintos cuadros hipertensivos y debido a que en el embarazo ocurren importantes cambios fisiológicos de la tensión arterial , que además varían con la edad, el país (regiones) y en definitiva con las características de cada población ¹⁷

Las enfermedades hipertensivas del embarazo se dividen en hipertensión gestacional, preeclampsia –eclampsia, hipertensión crónica e hipertensión crónica con preeclampsia sobre agregada en EEUU Kuklinda, 2009 realizó un estudio en que el 8% de las embarazadas eran hipertensas y esta casuística estaba conformada por 3% de hipertensas gestacionales, 2.2 % de preeclampsias leves, 1.6% de hipertensas crónicas y 1.2 % de preeclámpicas severas ¹⁵

Las investigaciones sobre la etiología de la preeclampsia nos inducen a pensar que en la enfermedad hay una invasión anormal de las arterias espirales por el citotrofoblasto, es decir un defecto en la implantación o placentación, lo que resulta en disfunción endotelial y reducción de la perfusión placentaria¹⁸.

La hipertensión en el embarazo se define como una presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg, después de las 20 semanas de gestación, determinadas en dos ocasiones separadas por un mínimo de 4 – 6 horas, pero no más de 7 días, en una mujer previamente normotensa; excepcionalmente en casos de gestación múltiple, enfermedad trofoblástica gestacional, triploidia fetal, síndrome antifosfolipídico o enfermedad renal severa, la hipertensión puede aparecer antes de las 20 semanas. El criterio previo en el cual se consideraba también un incremento de ≥ 30 mmHg en la presión arterial sistólica y/o ≥ 15 mmHg en la diastólica, ha sido eliminado por inespecífico, ya que está presente hasta en el 25% de las mujeres embarazadas¹⁹.

La proteinuria es uno de los criterios diagnósticos de preeclampsia; se establece que existe proteinuria cuando hay ≥ 300 mgr de proteínas en una muestra de orina de 24 horas.²⁰

El grado de proteinuria puede fluctuar ampliamente a lo largo de las 24 horas del día, incluso en los casos graves por lo que es posible que una sola muestra al azar no demuestre proteinuria importante. En la práctica obstétrica su cuantificación suele limitarse a un número de cruces en la tira reactiva, pero esta estimación presenta numerosos errores. Aunque el valor

de 30 mg/dl se corresponde teóricamente a 1+ en la tira reactiva, hay que tener en cuenta el contexto de otras variables presentes en el análisis (contaminación con secreciones vaginales, sangre o bacterias, densidad y Ph urinarios, esterasa leucocitaria, ejercicio, postura etc.), por lo cual tiene muchos falsos positivos y falsos negativos, así que debería usarse solo cuando los métodos cuantitativos no estén disponibles o se requiera tomar decisiones rápidas.²¹

La magnitud de la proteinuria era uno de los parámetros usados para clasificar la gravedad de la preeclampsia. Algunas publicaciones (SEGO) establecían el valor crítico de 2 gr/ 24 horas como punto de corte entre preeclampsia leve y la severa ; otros autores establecían este límite en 5 gr/24 horas (ACOG); sin embargo, estudios recientes indican que la proteinuria ya no es un criterio de preeclampsia severa. Se ha propuesto la determinación del cociente albumina/ creatinina urinaria, en aquellas hipertensas, se considerara proteinuria significativa si el valor es ≥ 30 mgr/mmol. Independientemente del valor para clasificar la preeclampsia, el grado de proteinuria no se correlaciona ni con la mortalidad materna ni con la neonatal, por lo que no debería ser un criterio determinante para finalizar la gestación.²²

Se recomienda que cuando se eleva la tensión arterial, aun cuando no se demuestre proteinuria, si se acompaña de cefalea, visión borrosa, dolor abdominal o anormalidades en las pruebas de laboratorio renal, hepático, hematológico se debe considerar como muy probable la preeclampsia

Es necesario determinar la biometría hemática completa, cantidad de plaquetas, creatinina sérica, ácido úrico, bilirrubinas, albúmina sérica, uroanálisis, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina. Dentro de los síntomas más frecuentes en pacientes preeclámpticas son las náuseas con y sin vómito, y el dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho, también acúfenos, fosfenos, cefalea e hiperreflexia, que se relacionan con vasoespasmo con o sin alteración neurológica.²³

Las diferentes manifestaciones de la preeclampsia hacen difícil su diagnóstico, por lo cual los exámenes de laboratorio son importantes.

El plasma sanguíneo de un adulto contiene alrededor de 6-8 gr/dl de proteínas, con un número total de 300 proteínas diferentes, siendo la albumina la más frecuente. La albumina (69kda) es la proteína principal del plasma (3.4-4.7 gr/dl) y constituye aproximadamente el 60% de la proteína plasmática total. Alrededor del 40 % de la albumina se encuentra en el plasma y el otro 60% se encuentra en el espacio extravascular. Responsable del 75-80% de la presión osmótica del plasma. El hígado produce casi 12 gr de albumina diario que representa aproximadamente el 25% de la producción de la síntesis hepática total de proteínas y la mitad de las proteínas secretadas por este órgano²⁴

Su producción se inicia con la formación de prealbúmina en los polisomas (no considerado un precursor propiamente tal), que luego es modificada a proalbúmina en el Retículo Endoplasmático Liso y finalmente a

albúmina a nivel del aparato de Golgi. La vida media de la albúmina es de alrededor de 16 horas, circulando desde el espacio intravascular al intersticial, para finalmente retornar al intravascular a través del sistema linfático. Su catabolismo ocurre en el mismo endotelio capilar a una velocidad semejante a su síntesis (9 a 12 g por día).²²

La hipoalbuminemia se puede deber a causas fisiológicas y patológicas. entre las causas fisiológicas se encuentra la postura y el embarazo; en relación a la postura, la concentración plasmática de albumina es mayor en posición supina que en decúbito ventral. En el embarazo hay un aumento en el volumen de distribución de la albumina, reduciéndose la concentración plasmática.²²

De forma patológica la hipoalbuminemia puede deberse a un descenso en su síntesis, aumento en el catabolismo intestinal, aumento del volumen de distribución o aumento en las pérdidas. En los estados hipoalbuminémicos , el descenso de la presión oncótica trastorna el equilibrio entre el plasma y el líquido intersticial, produciéndose escaso desplazamiento de líquido intersticial al plasma favoreciendo la formación de edema.²⁰⁻²³

La proteinuria significativa es considerada como > de 300 mgr / orina de 24 horas, utilizado como marcador de lesión renal. Normalmente un adulto filtra 5000 mgr de proteína diariamente, de los cuales 4950 se resorbe en túbulo proximal del riñón . La reabsorción proteica ocurre principalmente

en el túbulo proximal. Es una reabsorción mediada por endocitosis, la cual se produce gracias a la participación de las proteínas megalina y cubilina, que actúan como receptores en el lumen tubular. El glomérulo es normalmente permeable a sustancias con un peso molecular de 60,000 Da, pero cuando se afecta su membrana se filtran grandes cantidades de proteínas especialmente albumina y en menor proporción transferrina y globulinas. La secreción proteica tubular tiene lugar solo en la parte ascendente del asa de Henle. La única proteína descrita hasta ahora, secretada hacia el lumen tubular, es la proteína de Tamm-Horsfall, también conocida como uromodulina.²⁵

La presión coloidosmótica de las proteínas plasmáticas.²⁶ (PCO) es una de las fuerzas hemodinámicas descritas por Starling en 1896 que mantienen una perfusión constante en la circulación capilar. En condiciones fisiológicas, la PCO está determinada por las cantidades normales de las principales proteínas circulantes (albúmina, globulinas y fibrinógeno) y presupone la integridad de la pared capilar como barrera semipermeable. En la preeclampsia-eclampsia la PCO se encuentra disminuida a partir del vasospasmo arteriolar, lesión del endotelio capilar y ruptura de su membrana basal, lo que ocasiona fuga de líquido y solutos incluyendo proteínas (básicamente albúmina) al espacio intersticial. La PCO reducida explica la aparición clínica del edema, derrame de serosas, proteinuria y la hipovolemia de diversos grados que presentan las mujeres embarazadas con preeclampsia eclampsia. Edema y ascitis son criterios clínicos no necesarios para el diagnóstico de preeclampsia-eclampsia, por

la subjetividad de su medición. La PCO se puede medir utilizando los valores de la concentración de las proteínas totales circulantes o bien de albúmina y globulinas a partir de una muestra de sangre venosa.

Foronda²⁷ realizó un estudio experimental en donde detallo los valores de proteínas séricas en gestantes sin patología y en preeclámpticas obteniendo los siguientes valores: en gestantes con curso normal de su embarazo encontró que los valores de proteína sérica totales fueron de 5.75 gr/dl \pm 0.5 la concentración de Albumina de 3.4 gr/dl \pm 0.3 la concentración de globulinas de 2.35 gr/dl \pm 0.23. en las gestantes con pre eclampsia encontró una concentración de proteínas totales de 4.8 gr/dl \pm 0.8 , la concentración de albumina de 3 gr/dl \pm 0.5 y la concentración de globulinas de 1.5 gr/dl \pm 0.2 estos valores concluyendo en su trabajo que estos valores ayudan a diagnosticar precozmente la pre eclampsia y evitar las complicaciones propias del cuadro clínico.

VI. ANTECEDENTES

- Seong, Significado clínico de la concentración de albúmina sérica en la hipertensión relacionada con el embarazo Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Escuela de Medicina de la Universidad Nacional de Kyungpook, Daegu, Corea del Sur, 2010 ²⁸ afirma que la concentración sérica de albumina ≤ 3 gr/dl está altamente asociado a proteinuria severa (> 2 gr/día) encontrando diferencias significativa en la morbilidad materna perinatal en función a la concentración de albumina, así una concentración sérica de albumina $<$ de 2.5 gr/dl incrementa significativamente el riesgo de ascitis, hemolisis, disfunción hepática , síndrome de Hellp y mortalidad perinatal (odds ratio con intervalo confidencial de 95% : 3.5 [1.5-8.1], 12 [3.1-45], y 6.1 [1.7-22], respectivamente; concluyendo que la concentración sérica de albumina es un marcador significativamente determinante en la preeclampsia y es considerado útil para predecir el momento del parto y el resultado obstétrico.
- Ramal, Hipoalbuminemia como marcador pronóstico de pre eclampsia severa. Trujillo-Perú. Universidad Nacional Trujillo. Facultad de medicina humana; 2012.²⁹ en el 2012 , realizo un estudio en pacientes preeclampticas, utilizando un estudio de cohortes en el Hospital Belén de Trujillo, encontró una relación muy significativa entre el nivel de albumina sérica menor de 3

gr/dl, con la pre eclampsia severa ($p=0$), afirmando que la probabilidad de presentar pre eclampsia severa en gestantes con enfermedad hipertensiva del embarazo es 2.78 veces mayor en aquellas gestantes que tengan un nivel de albumina sérica < 3 gr/dl, con una diferencia de riesgo de 0.54 (IC: 95%). Además se observó que las gestantes con albúmina sérica menor de 3 gr/dl presentaron clínica característica de pre eclampsia severa, tales como síntomas premonitorios, eclampsia y doppler fetal alterado.

- Goinic M. Petkovic S , M Papic , Mostic T , Jeremic K , Vilendecic Z , Djordjevic S Nivel de albúmina de plasma como un indicador de la gravedad de la preeclampsia. Instituto de Ginecología y Obstetricia, Centro Clínico de Serbia, Universidad de Belgrado (Serbia), 2004³⁰
Se revisaron las historias clínicas de 60 pacientes, de 22 a 28 años de edad, que ingresa con diagnóstico de preeclampsia durante el tercer trimestre del embarazo. Pacientes normotensos sirvieron como grupo control. Los niveles de albúmina se correlacionaron con la gravedad del trastorno. Los niveles entre 3,0-3,5 g / dl se observaron en ambos grupos. Todos los pacientes con preeclampsia severa tuvieron valores por debajo de 3,0 g / dl. Concluyeron que los niveles de albúmina en suero pueden servir como un indicador de la gravedad de la preeclampsia.

- Kim Yo, Yoon SA, Kim MK, Hong SH, Chang YS, de Bang BK, Lee SS, JW Lee, Parque TC. El impacto de la concentración de albumina sérica en la morbilidad materna y fetal en mujeres con preeclampsia. Departamento de obstetricia y ginecología de la Universidad Catolica De Corea del Sur del Colegio Medico de Seul. 2003.³¹ Este estudio incluyó a 392 mujeres embarazadas con preeclampsia. Los pacientes se dividieron en grupo de los que tenían hipoalbuminemia (albúmina sérica <3,0 g / dl) y el grupo normal (albúmina de suero > o = 3,0 g / dL) basado en el nivel de albúmina de suero más bajo. Y se compararon los factores clínicos que representan la morbilidad materna y fetal entre los dos grupos. La edad media de los pacientes fue de 30 +/- 5 años, y la duración media de embarazo fue 35,5 +/- 3,4 semanas. Del total de 392 patentes, 280 pacientes (71,4%) tenían hipoalbuminemia. En cuanto a la morbilidad fetal, la incidencia de retraso del crecimiento intrauterino en el grupo hipoalbuminemia fue mayor que en el grupo normal (25,0% vs. 12,5%, $p = 0,011$) y el peso al nacer en el grupo hipoalbuminemia fue menor que en el grupo normal (2,5 +/- 0,8 vs. 2,8 +/- 0,8 kg, $p = 0,002$). Concluyeron que Estos datos sugieren que la hipoalbuminemia se produce con frecuencia en las mujeres embarazadas con preeclampsia y está estrechamente asociado con la morbilidad materna y fetal.

VII. TERMINOS OPERACIONALES

VARIABLES DEPENDIENTES			
Variables	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
preeclampsia severa	Cualitativa	Nominal	Presión arterial Sistólica y diastólica Criterios de severidad: Proteínas en 24 horas en mg/dl
VARIABLE INDEPENDIENTE			
hipoalbuminemia	Cualitativa	Ordinal	Albumina en gr/dl
Edad	Cuantitativa	Discreta	Edad en años
IMC	Cuantitativo	Continua	IMC en Kg/m ² : < 19,8 19,9 – 26 >26 – 29,9 ≥ 30
Edad gestacional	Cuantitativo	Discreta	Edad en semanas de gestación por fecha de última regla y/o por ecografía

7.1. DEFINICIONES CONCEPTUALES

1. Pre eclampsia severa: gestante mayor de 20 semanas con presión arterial: TAS \geq 160 mmHg y/o TAD \geq 110 mmHg y proteinuria y/o presión arterial \geq 140/90 mmHg asociado a cualquiera de los siguientes criterios: signos de irritación cortical, disfunción hepática, renal, hematológica, RCIU, oligohidramnios.
2. Hipoalbuminemia: Los niveles normales de albúmina son de 3 a 5 gr/dl, por lo tanto se considerará hipoalbuminemia a valores $<$ 3 gr/ dl.
3. Edad: tiempo transcurrido a partir del nacimiento
4. Edad gestacional: semanas de vida intrauterina cumplidas al momento del parto.
5. Presión arterial: La **presión arterial** (PA) es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias. Esta presión es imprescindible para que circule la sangre por los vasos sanguíneos y aporte el oxígeno y los nutrientes a todos los órganos del cuerpo para que puedan funcionar. La presión arterial tiene dos componentes:

Presión arterial sistólica: corresponde al valor máximo de la tensión arterial en sístole (cuando el corazón se contrae). Se refiere al efecto de presión que ejerce la sangre eyectada del corazón sobre la pared de los vasos.

Presión arterial diastólica: corresponde al valor mínimo de la tensión arterial cuando el corazón está en diástole o entre latidos cardíacos. Depende fundamentalmente de la resistencia vascular periférica. Se refiere

al efecto de distensibilidad de la pared de las arterias, es decir el efecto de presión que ejerce la sangre sobre la pared del vaso.

6. Índice de masa corporal: una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.
7. Proteína en orina de 24 horas: La proteinuria está definida por la presencia de proteínas en la orina juntada en 24 horas. En los adultos se refiere a una excreción urinaria de estas superior a 150 mg en 24 horas.

En las gestantes se considera < 300 mg en orina de 24 horas en ausencia infección urinaria.

7.2 DEFINICION OPERACIONAL

1. Preeclampsia severa

Gestante con PA: $\geq 160/110$ mmHg más proteinuria mayor de 3 gr después de las 20 semanas; o en ausencia de proteinuria PA $\geq 140/90$ mmHg asociado a cualquiera de los siguientes criterios:

- a. Oliguria < 0.5 cc/kgr/hora
- b. Creatinina sérica >1,1 mg/dl.
- c. Alteraciones cerebrales o visuales (hiperreflexia con clonus, cefalea grave, escotomas, visión borrosa, amaurosis).
- d. Edema de pulmón.
- e. Dolor epigástrico o en hipocondrio derecho.

- f. Alteración de las pruebas funcionales hepáticas: TGO, TGP > 70U/L, LDH > 600 U/L
- g. Alteraciones hematológicas: trombocitopenia (< 100 000 plaquetas/L)
- h. RCIU creciendo por debajo de P10 según edad gestacional
- i. Oligohidramnios: ILA < 5 cm

2. Edad: tiempo transcurrido desde el nacimiento

3. edad gestacional: Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio. La edad gestacional se expresa en semanas y días completos. Se basa en FUR y debe ser confirmada más tarde por Ecografía antes de las 26 semanas.

- Embarazo pre término: Menos de 37 semanas de gestación al momento del parto.

- Embarazo a término: 37 a 41 semanas de gestación al momento del parto.

- Embarazo post término: más de 41 semanas de gestación al momento del parto.

4. Índice de masa corporal: medida de asociación entre el peso y la talla

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso}}{\text{estatura}^2}$$

Bajo peso (IMC < 19,8 kg/m²), normopeso (IMC entre 19,8 y 26,0 kg/m²) y sobrepeso (IMC > 26 - 29,9 kg/m²). Obesidad (IMC ≥ 30 Kg/m²)

5. Proteinuria de 24 horas: La proteinuria está definida por la presencia de proteínas en la orina. En las gestantes se refiere a una excreción urinaria de estas superior a 300 mg en 24 horas.
6. hipoalbuminemia: los niveles normales de albumina son de 3 a 5 gr/dl, por lo tanto se considerara hipoalbuminemia valores < 3gr/dl.

VIII. HIPOTESIS

8.1. HIPOTESIS DE TRABAJO:

- La hipoalbuminemia es un factor pronóstico de preeclampsia severa en el Hospital Regional De Loreto de Enero a Diciembre 2014.

8.2. HIPOTESIS NULA:

- La hipoalbuminemia no es factor pronóstico de preeclampsia severa en el Hospital Regional De Loreto de Enero a Diciembre 2014.

IX. METODOLOGÍA

9.1. TIPO DE ESTUDIO

El presente trabajo de investigación es observacional de tipo analítica no experimental cuantitativo de casos controles retrospectivo, de corte transversal, aleatorizado.

9.2. DISEÑO DE ESTUDIO:

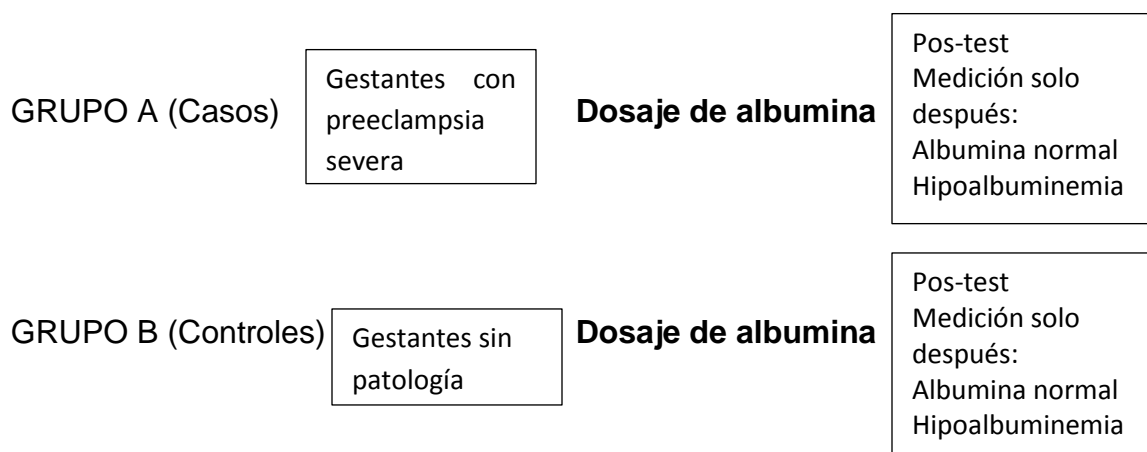
El diseño utilizado en la presente investigación es, no experimental, casos y controles, retrospectivo, de corte transversal, solo post test con dos grupos elegidos al azar.

GRUPO "A" (CASOS):

Gestantes con pre eclampsia severa a quienes se realizó examen de albumina sérica.

GRUPO "B" (CONTROLES):

Gestante sin patología médica ni obstétrica (a excepción de cicatriz uterina previa o gestantes con distocia de presentación o situación) a quienes se realizó examen de albumina sérica.



9.3. POBLACION Y MUESTRA

Universo objetivo: Constituida por el total de gestantes atendidas en el Hospital Regional De Loreto Felipe Arriola Iglesias, que fue de un total de 3984 de los cuales 145 tenían el diagnóstico de preeclampsia severa.

Universo muestral: Constituida por el total de gestantes atendidas en el Hospital Regional de Loreto durante los meses de Enero a Diciembre 2014.

Población muestral: Constituida por dos grupos muestrales:

Grupo I (CASOS): La muestra estará conformada por todas las gestantes con diagnóstico de pre eclampsia severa atendidas en el Hospital Regional de Loreto de los meses de Enero a Diciembre 2014 y que cumplan con los criterios de inclusión y de exclusión, a quienes se realizó dosaje de albumina sérica.

Grupo II (CONTROLES): La muestra estuvo conformada por todas las gestantes sin patología obstétrica que fueron hospitalizadas con los diagnósticos de cesáreas iterativas o distocias de presentación o situación, en el Hospital Regional de Loreto en los meses de Enero a Diciembre 2014, a quienes se realizó dosaje de albumina sérica.

9.3.1. Criterios de inclusión:

- Gestante con diagnóstico de Pre eclampsia severa (grupo I)
- Gestante sin patología médica ni obstétrica que acuden a hospitalizarse para cesárea programada por cesárea previa o distocia de presentación o situación (grupo II).
- Gestante que tengan examen de albumina sérica.

9.3.2. Criterios de exclusión:

- Gestantes con patologías psiquiátricas.
- Gestantes con comorbilidades tales como: hepatopatía (de etiología distinta a preeclampsia severa), síndrome nefrótico, quemaduras severas, sepsis, hemorragia masiva.
- Gestantes que ingieran en forma regular fármacos de categorías B, C, D y/o X para el embarazo.
- Historias clínicas con datos incompletos.

9.3.3. Ubicación, tiempo y espacio:

Historia clínica de las gestantes hospitalizadas en alto riesgo obstétrico HRL enero a Diciembre 2014, sistema informático perinatal (SIP)

9.3.4. Muestra y Tamaño de la Muestra:

Grupo casos: gestantes con preeclampsia severa a quienes se les realizó dosaje de albumina sérica, atendida en el HRL, que cumplen los criterios de inclusión.

Grupo control: gestante sin patología médica ni obstétrica excepto la cicatriz uterina previa o distocia de presentación o situación que se hospitalizan en el servicio de ARO para cesárea electiva a quienes se realizan dosaje de albumina sérica y que cumplen con los criterios de inclusión.

Unidad de observación o análisis: concentración de albumina sérica dosada en gestantes con preeclampsia severa comparada con la albumina sérica de gestantes sin patología.

Tamaño de muestra : Con la finalidad que la muestra sea representativa y adecuada, el cálculo del tamaño muestral Casos y Controles se determinara con la fórmula de comparación de dos proporciones, asumiendo aquí que las proporciones esperadas son p_1 y p_2

Recurriendo a las fórmulas habituales para determinar el tamaño muestral mínimo necesario para la comparación de dos proporciones, se precisará conocer:

a) La magnitud de la diferencia a detectar, que tenga interés clínicamente relevante. En este caso, como ya vimos, bastaría con conocer dos de los siguientes tres parámetros:

- Una idea del valor aproximado del odds ratio que se desea estimar (w)
- La frecuencia de la exposición entre los casos (p1)
- La frecuencia de la exposición entre los controles (p2)

b) La seguridad con la que se desea trabajar (α), o riesgo de cometer un error de tipo I. Generalmente se trabaja con una seguridad del 95% ($\alpha = 0,05$).

c) El poder estadístico ($1-\beta$) que se quiere para el estudio, o riesgo de cometer un error de tipo II. Es habitual tomar $\beta = 0,2$, es decir, un poder del 80%.

Con estos datos, y para un planteamiento bilateral, para el cálculo del tamaño muestral se utilizará la expresión, en este trabajo como es cola unilateral el indicativo P ya no se multiplica por 2:

$$n = \frac{\{Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}\}^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Dónde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- El valor $Z_{1-\alpha/2}$ son valores que se obtienen de la distribución normal estándar en función de la seguridad de un 95% que para dos colas es de 1.96 y para una cola como es este el caso el valor es de 1.64
- El valor $Z_{1-\beta}$ son valores que se obtienen de la distribución normal estándar en función al poder estadístico del 80% elegido para el estudio es de $Z_{1-\beta} = 0.84$
- w : Odds ratio previsto: 4
- p_2 : Frecuencia de exposición entre los controles, por estudios previos se conoce que la hipoalbuminemia en gestantes sin patología está presente el 20% (0.2)
- p_1 : Si se conoce la probabilidad de exposición entre los controles p_2 , y se prevé que el OR asociado al factor de estudio es w , el valor de p_1 , la frecuencia de exposición entre los casos, puede obtenerse: en este caso 50

$$OR = w = \frac{p_1(1-p_2)}{p_2(1-p_1)} \quad \rightarrow \quad wp_2(1-p_1) = p_1(1-p_2) \quad \rightarrow \quad p_1(1-p_2 +$$

$$wp_2) = wp_2 \quad \rightarrow \quad p_1 = \frac{wp_2}{1-p_2+wp_2}$$

- P : media de dos proporciones $p = \frac{p_1+p_2}{2} = 0.5$

Aplicando los valores a la formula previa:

Obtenemos que $n = 40$ gestantes. Por lo tanto, en cada grupo precisamos 40 pacientes. Para aumentar la potencia y disminuir sesgos los grupos serán en relación 1 caso: 2 controles (40 gestantes con pre eclampsia severa y 80 gestantes sin patología)

Método de selección: Probabilística: Muestreo aleatorio simple utilizando tabla de números aleatorios.

9.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

9.4.1 TÉCNICA: ANALISIS DOCUMENTAL: Procedimiento de captación de información, a partir de las historias clínicas de las gestantes.

9.4.2 INSTRUMENTOS:

Ficha de observación estructurada según variables de estudio.

9.5. PROCEDIMIENTOS:

Observación participante: La recopilación de datos estuvo a cargo del investigador, procedimiento de captación de información directa en forma sistemática y ordenada de las unidades de información (historias clínicas) que pertenecen a ambos grupos de investigación para lo cual se tomaron los datos pertinentes en una ficha diseñado para tal fin (Ver Anexo 1).

9.5.1. PROCEDIMIENTO DE ANALISIS DE LA INFORMACION:

Para la presentación de la información se hizo uso del método tabular, para el análisis numérico algunas medidas de resumen y asociación: porcentaje, media, desviación estándar, riesgo relativo u odds ratio; para verificar la hipótesis se hizo uso de la regresión logística binaria. (Todo esto con apoyo del soporte estadístico SPSS versión 19).

9.5.2. ESTADIGRAFOS PROPIOS DEL ESTUDIO:

Se determinó el OR como estadígrafo para estudio de casos y controles según el siguiente esquema:

	Preeclampsia severa	sin preeclampsia severa
Albumina < 3mg/dl	A	B
Albumina ≥ 3mg/dl	C	D

Donde $OR = \frac{(a)(d)}{(b)(c)}$

9.5.3 CONSIDERACIONES ETICAS:

La información obtenida de las pacientes a través de la historias clínicas serán tratadas de forma confidencial de acuerdo a los Criterios de Nuremberg actualmente vigentes .

X. RESULTADOS

10.1. La tasa de incidencia de preeclampsia severa en el hospital regional de Loreto de enero a diciembre de 2014 fue: **3,724%**

10.2. El nivel promedio de albumina sérica en gestantes sin patología fue de: **3,5464 gr/dl.**

10.3 Análisis de riesgo relativo

TABLA N° 01: Relación de Albumina sérica con preclampsia severa en gestantes atendidas en el hospital regional de Loreto de enero a diciembre 2014

ALBUMINA SERICA	PRECLAMPSIA SEVERA				TOTAL	
	SI	%	NO	%	Frec.	%
Menor de 3 gr/dl	33	82.5	0	0	33	27.5
Mayor o igual de 3 gr/dl	7	17.5	80	100	87	72.5
TOTAL	40	100	80	100	120	100

Datos obtenidos de ficha de recolección de datos

- En la siguiente tabla se observa que el 82,5% de las gestantes que presentaron preclampsia severa (casos) tienen una albumina sérica menor de 3 gr/dl.
- El 87% del total de las gestantes tienen una albumina sérica mayor de 3 gr/dl, de los cuales el 17,5% tuvieron preeclampsia severa.
- Riesgo estimado para preclampsia severa en gestantes que presentaron hipoalbuminemia (albumina menor de 3gr/dl), fue 12,429 (IC 6, 108 – 25,289; $p= 0.05$)

10.4 Análisis bivariado

TABLA N° 02: GESTANTES POR GRUPO ETARIO CON O SIN PRECLAMPSIA SEVERA ATENDIDAS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO DE ENERO A DICIEMBRE 2014

Edad materna	Preeclampsia severa					
	Si	%	No	%	Total	%
Menor o igual a 15 años	5	12.5	1	1.25	6	5
De 16 años a 35 años	31	77.5	74	92.5	105	87.5
Mayores de 35 años	4	10	5	6.25	9	7.5
Total	40	100	80	100	120	100

Fuente: ficha de recolección de datos

- En la tabla N° 02 se observa que el 92,5% de las gestantes que no presentan preeclampsia severa sus edades oscilan entre 16 a 35 años.
- De las pacientes con preeclampsia severa (casos), el 12,5% estaban entre las edades menores o igual a 15 años.

TABLA N° 03

Relación de gestantes segun edad gestacional con o sin preeclampsia severa en gestantes atendidas en el hospital regional de Loreto de Enero a

Diciembre 2014

Edad gestacional	Preclampsia severa				Total	
	si	%	no	%	Frec.	%
Pretermino (menos de 37 semanas)	23	57.5	0	0	23	19.17
A termino (de 37 a 41 semanas)	17	42.5	80	100	97	80.83
Pos termino (más de 41 semanas)	0	0	0	0	0	0
Total	40	100	80	100	120	100

Fuente: ficha de recolección de datos

- En la tabla N° 03 se observa que el 57,5% de las gestantes que presentan preeclampsia severa pertenecen a la edad gestacional Pretermino (menos de 37 semanas).
- El 80.83% eran a término de los cuales el 42.5% tenían preeclampsia severa.

10.5 Regresión logística

	Coeficiente de la ecuación	error típico	χ^2 Wald	df	p-valor	Riesgo relativo
Albumina	23.639	6996,698	,000	1	,997	2,000
Constante	-44,842	13993,395	,000	1	,997	,000

- La hipoalbuminemia es un factor pronóstico de preeclampsia severa con el coeficiente de determinación de r^2 : Cox y Snell = 0,580: el modelo es eficiencia en un 58%, con una precisión del 94%. No es un marcador pronóstico por no tener significancia. Si es un factor asociado.

XI. DISCUSION

➤ Según el sistema informático perinatal (SIP) 2014 durante Enero- Diciembre en el Hospital Regional De Loreto se atendieron un total de 3984 parturientas, siendo la tasa de incidencia de preeclampsia severa 3.724% (145 casos), lo cual es menor a la tasa de incidencia que muestra la OMS¹², la cual es de 6 – 8 %.

➤ De acuerdo a la guía de ACOG y Task Force⁷ de noviembre 2013 consideran que la preeclampsia es un síndrome con una historia natural progresiva a través del tiempo, por lo tanto no están de acuerdo en utilizar los términos de preeclampsia leve y severa, sino, preeclampsia con y sin criterios de severidad.

La preeclampsia produce una elevada morbimortalidad materno perinatal por lo tanto la detección de la preeclampsia en un estadio temprano puede ser muy útil en la prevención de este síndrome o en la disminución de su severidad.

➤ Un importante avance en esta década es la acumulación sustancial de evidencia que demuestra asociación entre la preeclampsia con una disfunción vascular generalizada tanto en la placenta como en la madre esto indica que la anormalidad se inicia en la placenta y luego involucra la circulación materna.

Con la finalidad de determinar si la hipoalbuminemia es un factor pronóstico de preeclampsia severa, se estudió una muestra de 40 casos y 80

controles, evaluándose la relación entre estas variables: se encontró una relación muy significativa ($p < 0,05$) entre el nivel de albumina sérica menor de 3 gr/dl con la pre eclampsia severa, hallando una albuminemia media de 2,796 gr/dl en pacientes con preeclampsia severa, y 3,5464 gr/dl en gestantes sin patología; lo cual concuerda con Foronda³², quien refiere en su estudio una media de proteínas séricas totales de 5.75 gr/dl \pm 0.5, con niveles séricos de albumina 3.4 gr/dl \pm 0.3, en mujeres con embarazos normales; en gestantes con signos de preeclampsia la concentración de proteínas totales fueron de 4.812 gr/dl \pm 0.8 y la de albumina, 3gr/dl \pm 0.5, con una diferencia significativa entre ambos grupos.

- Asimismo Ramal²⁹ realizó en el 2012 un estudio de cohortes siguiendo preeclampsias leves y severas encontrando una albuminemia media de 2.61 ± 0.25 gr/dl en pacientes con preeclampsia severa y $3,32 \pm 0,22$ gr/dl en pacientes con preeclampsia leve; el cual contrasta con lo encontrado en nuestra investigación.
- Gojnei³⁰ propone que la hipoalbuminemia en la pre eclampsia es el resultado de una reducción de flujo sanguíneo hepático, lo cual es secundario a hipovolemia creado por la elevada presión de filtración de los capilares glomerulares, en su estudio de 60 pacientes concluyo que la albuminemia menor de 3 gr/dl es un indicador de severidad de pre eclampsia, lo cual es similar a lo encontrado en el presente trabajo.

XII. CONCLUSIONES

- La tasa de incidencia de preeclampsia severa en el hospital regional de Loreto en el periodo de Enero a Diciembre del año 2014, fue de 3,724%.
- El nivel promedio de albumina sérica en gestantes sin patología fue de 3,5464 gr/dl.
- En la tabla N°01 se muestra la correlación entre el nivel de hipoalbuminemia con preeclampsia severa, encontrando que el 82.5% de las gestantes con preeclampsia severa (casos) presentó albumina sérica < 3gr/dl.
- Se encontró una diferencia significativa entre la hipoalbuminemia y preeclampsia severa ($p < 0.05$), con un Odd Ratio de 12,429 con un IC del 95%: 6.108 - 25.289, lo que quiere decir que la probabilidad desarrollar preeclampsia severa en gestantes con albumina sérica < 3mg/dl es 12,429 veces mayor que aquellas gestantes con albumina > 3 gr/dl. (Tabla N° 01).
- En la tabla N° 03 se observa que el 57.5% de las pacientes con preeclampsia severa (casos), presentaron gestación Pretermino (menos de 37 semanas), según fecha de ultima menstruación.

- En la tabla N° 02 se observa que el 77.5% de las pacientes con preeclampsia severa las edades que se mostró con más frecuencia estaban comprendidas entre los 16 y 35 años de edad.

- La hipoalbuminemia es un factor pronóstico de preeclampsia severa con el coeficiente de determinación de r^2 : Cox y Snell = 0,580: el modelo es eficiencia en un 58%, con una precisión del 94%. Es decir que la hipoalbuminemia es un factor asociado mas no es un marcador pronóstico por no tener significancia.

XIII. RECOMENDACIONES

- Se deben realizar estudios prospectivos, longitudinales, randomizados y multicéntricos principalmente para poder obtener conocimiento a nivel nacional y confirmar nuestros resultados en otros lugares.

- Darle la importancia respectiva a la hipoalbuminemia en las gestantes con enfermedad hipertensiva del embarazo a fin de evitar las complicaciones por la preeclampsia severa y tomar las medidas preventivas en las gestantes con factores de riesgo.

- Establecer como control rutinario la albumina sérica en los controles prenatales.

- Orientar y capacitar al personal de salud sobre el uso de la albumina sérica como método para prevenir la preeclampsia severa.

ANEXO 1 N° _____

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

FECHA: _____ - HISTORIA CLINICA: _____

EDAD: _____ AÑOS - IMC: _____ Kg/m²

ALBUMINA SERICA: _____ gr/dl

DISMINUIDO: SI () NO ()

GRUPO N° 01 () GRUPO N° 02 ()

EDAD GESTACIONAL: _____ Por FUR

_____ Por ecografía del: _____ Trimestre

PROTEINAS EN ORINA DE 24 HORAS: _____ mg/dl

PRESION ARTERIAL: _____ mmHg

CRITERIOS DE SEVERIDAD: _____

PREECLAMPSIA SEVERA:

SI () NO ()

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Civetta MJ, Taylor WR, Kirby RR. Hypertensive disorders: Pre-eclampsia and Eclampsia. Chapter 67. 2nd ed. Critical Care. Philadelphia: J. B. Lippincott Company. 1992: pag 869-879.
2. Víctor Manuel Vargas H, Gustavo Acosta A, Mario Adán Moreno E. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. REVISTA CHILENA DE OBSTETRICIA GINECOLOGIA 2012; 77(6): 471 - 476
3. Pacheco J., Wagner P., Willians M. Sanchez S. enfermedades hipertensivas en la gestación. En Pacheco J., Tavera, Asenso A., et al. Ginecología obstetricia 2º edición Lima 2007, editorial Rep Sac. P 1097- 1130
4. Lewis G. (ed). Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. BJOG. 2011;118(Suppl 1):30-56.
5. Díaz Martínez LA, Díaz Pedraza NM, Serrano Díaz NC. El pronóstico de los hijos de madres con preeclampsia. Parte 1: Efectos a corto plazo. Arch Argent Pediatr. 2011;109(5):423-8.

-
- ⁶ Wagner LK, Diagnosis and management of preeclampsia. Am Fam Phys 2004;70:2317-24.
- ⁷ Report of the American College of Obstetricians and Gynecologist's Task Force on Hyertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy. [http://www.acog.org/Resources And Publications/Task Force and Work Group Reports/Hypertension in_Pregnancy](http://www.acog.org/Resources_And_Publications/Task_Force_and_Work_Group_Reports/Hypertension_in_Pregnancy) revisado noviembre 2013
- ⁸. Reyna e., Mejia J., Reyna N., De et al. Adiponectina plasmática en preclampsia y eclampsia. Rev chil obstet. Ginecología 2008 73(5): 381- 388.
- ⁹. Reyna E,Briceño C, Torres D. Marcadores bioquímicos para la predicción de la preclampsia.Rev Obstet Ginecol Venez 2010;70(1):53-66
- ¹⁰. Carty D, Delles C, Dominiczak A. Novel biomarkers for predicting preeclampsia. Trends Cardiovasc Med. 2008; 18:186-194.
- ¹¹. Salvador-Moysén J, Martinez-Lopez Y, Lechuga-Quiñonez A, Ruiz-Astorga R, Terrones Gonzales A. Situacion Psicosocial de las adolescentes y toxemias del embarazo. Revista de salud pública de Mexico. 2000; 42(2): 99-105.

-
12. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. INFORME SOBRE LA SALUD EN EL MUNDO 2005 - ¡CADA MADRE Y CADA NIÑO CONTARÁN!, GINEBRA 2005, P. 62.
 13. PACHECO J. PREECLAMPSIA/ECLAMPSIA: RETO PARA EL GINECOOBSTETRA. ACTA MÉDICA PERUANA. 2006; 23(2): 100-111.
 14. OFICINA DE ESTADÍSTICA E INFORMÁTICA DEL INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL del Perú. INFORMACIÓN ESTADÍSTICA 2013. DISPONIBLE EN [HTTP://INMP.GOB.PE/](http://INMP.GOB.PE/)
 15. F. Gary Cunningham. Etal, Hipertensión en el embarazo, Williams Obstetricia 23° edición, editorial MC GRAW HILL Capítulo 34 Pagina 706
 16. Vargas-Hernández VM. Enfermedad hipertensiva durante el embarazo. Rev Hospital Juarez Mexico 1999;6: 125-34.
 17. Belinda J, Shushita Sh, Tewabe K, Anjali A. Hipertension in pregnancy .A Comprehensive Update . Cardiology in review; 2010; 18 (4) : 178 – 189.
 18. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. Hypertension 2008; 51:970.Kuklina E, Ayala C, Callaghan

-
- W. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the united states. *Obstet Gynecol* 2009; 112(6): 1299-1206
- ¹⁹. Vásquez – Rodríguez J. Presión Coloidosmotica Plasmática, Índice de Briones y ascitis en preeclampsia eclampsia. *Cir Cir* ;2010: 78 : 137-143.
- ²⁰. Roberts J, Auagusts P, Bakris G, Barton J. Hipertension in pregnancy Report on American College Obstetric and Gynecology. *Obstetric and Gynecology*; 2013 ; 122 (5) : 1122-1131.
- ²¹. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologist`s Task Force on Hyertension in Pregnancy. *Hypertension in Pregnancy*. [http://www.acog.org/Resources_And_Publications/Task_Force_and_Work_Group_Reports/Hypertension in_Pregnancy](http://www.acog.org/Resources_And_Publications/Task_Force_and_Work_Group_Reports/Hypertension_in_Pregnancy) revisado noviembre 2013
- ²². Airoldi J, Weinstein L. Clinical Significance of proteinuria in pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey*; 2007; 62 (2) : 117-124.
- ²³. Pacheco J., Wagner P., Williams M., Sánchez S. Enfermedades Hipertensivas en la Gestación. En: Pacheco J, Távara L., Ascenso A, et al. *Ginecología y Obstetricia*. 2º ed. Lima: Editorial Rep Sac ; 2007. p 1097 –1130

-
24. Reyna E, Briceño C, Torres D. Marcadores bioquímicos para la predicción de la preeclampsia. Rev Obstet Ginecol Venez; 2010;70(1):53-6
25. Vázquez G. Presión coloidosmótica plasmática, índice de Briones y ascitis en preeclampsia-eclampsia. Cir Cir; 2010;78:137-143
26. Pacheco V, Wegner A, Guevara Q, Céspedes F. Albúmina en el paciente crítico: ¿Mito o realidad terapéutica? .Rev Chil Pediatr; 2007: 78 (4): 403-413
27. Jarad G, Miner J. Update on the glomerular filtration barrier. Current Opinion in Nephrology and hypertension; 2009; 18 : 226-232
28. Seong, W, Chong, G, Hong, D, Lee T . Clinical significance of serum albumin level in pregnancy-related hypertension. Journal of Obstetrics and Gynaecology esearch.;2010; 36(6):1165-1173´
29. Ramal A. Hipoalbuminemia como marcador pronóstico de pre eclampsia severa [Tesis para optar título de especialista Ginecología y Obstetricia]. Trujillo-Perú. Universidad Nacional Trujillo. Facultad de medicina humana; 2012.

-
- ³⁰. Gojnic M¹, Petkovic S, M Papic, Mostic T, Jeremic K, Vilendecic Z, Djordjevic S. Nivel de albúmina de plasma como un indicador de la gravedad de la preeclampsia. Clin Exp Obstet Gynecol 2004; 31 (3): 209-10
- ³¹. Kim Yo, Yoon SA, Kim MK, Hong SH, Chang YS, de Bang BK, Lee SS, JW Lee, Parque TC. El impacto de la concentración de albumina sérica en la morbilidad materna y fetal en mujeres con preeclampsia. Departamento de medicina interna y departamento de obstetricia y ginecología de la universidad católica de Corea Del Sur, del colegio de medicina de Seul. parktc@cmc.cuk.ac.kr. Korean J Med
- ³² Foronda K. Patrón de proteínas séricas en preeclamsia como predictor de la evolución clínica. Acta Obstet Gynecol Scand.; 2011;90(8):897-902.